

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA**  
**SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**BIOLOGÍA DE LA NO UNIÓN**  
**Y OPCIONES DE TRATAMIENTO EN HUESOS LARGOS:**  
**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la Especialidad en  
Ortopedia y Traumatología para optar por el grado y título de Especialista en Ortopedia y  
Traumatología

**DRA. LIZZA NOELYA MORA ROJAS**

2021

**DEDICATORIA**

A mi mamá y a mi abuelo, por su esfuerzo y ayuda durante toda mi vida. Gracias por siempre creer en mí.

A mi papá, mis tías y abuelas, sus oraciones están conmigo todos los días.

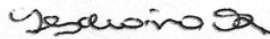
## **AGRADECIMIENTO**

Al Dr. Raúl Mora Rojas, al Dr. Jimmy Angulo De la O y a la Dra. Milena Molina Astúa;  
gracias por su apoyo, amistad y confianza en este trayecto.



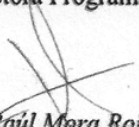
## HOJA DE APROBACIÓN

Este trabajo final de graduación fue aceptado por el comité de la Especialidad en Ortopedia y Traumatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Ortopedia y Traumatología.



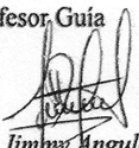
*Dra. Lydiana Ávila de Benedectis*

Directora Programa de Postgrado Sistema de Especialidades Médicas de Posgrado



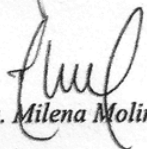
*Dr. Raúl Mora Rojas*

Profesor Guía



*Dr. Jimmy Angulo De la O*

Lector



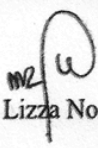
*Dra. Milena Molina Astúa*

Lectora



*Dr. Luis Diego Rodríguez Carrillo*

Coordinador de la Especialidad Ortopedia y Traumatología



*Dra. Lizza Noelya Mora Rojas*

Sustentante

## **TABLA DE CONTENIDOS**

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	7
OBJETIVO GENERAL	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
MARCO TEÓRICO	8
LA CONSOLIDACIÓN ÓSEA	8
EPIDEMIOLOGÍA DE LA NO UNIÓN	14
FACTORES DE RIESGO DE LA NO UNIÓN	17
EL CONCEPTO DIAMANTE	21
TIPOS DE NO UNIÓN	28
NO UNIÓN HIPERVASCULAR	28
NO UNIÓN AVASCULAR	31
MANEJO DE LA NO UNIÓN EN HUESOS LARGOS	33
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	52

## **RESUMEN**

La fractura con no unión es una condición crónica que se caracteriza por dolor e incapacidad funcional. También, suelen ser casos difíciles de manejar por diferentes factores sociales y el impacto familiar que esto representa. Sin embargo, las no uniones son un porcentaje pequeño de casos donde el proceso biológico de la reparación de la fractura no puede superar las características biológicas y mecánicas de la lesión ósea. Esto lleva a aplicar un gran número de procedimientos en estos pacientes, lo cual aumenta la morbilidad y los costos (Calori, 2017).

Actualmente, la definición de no unión explica que es una fractura que no ha consolidado sin una intervención, independientemente del tratamiento y del tiempo. En etapas tempranas, si se posee una adecuada estabilidad, el tratamiento puede ser conservador, pero si se requiere tratamiento quirúrgico, lo cual depende del tipo de no unión y el “concepto diamante”, será en una o dos etapas, lo que mejora la condición mecánica, vascular o ambas (Schmidmaier y Moghaddam, 2015).

En la presente revisión bibliográfica se valoran las posibles opciones de tratamiento según la afección de la estabilidad de la fractura o la vascularidad del tejido óseo.

## INTRODUCCIÓN

La regeneración ósea es un proceso fisiológico complejo de formación ósea que se ve en una fractura normal. Al respecto, la comprensión mejorada de los eventos moleculares y celulares que ocurren durante la reparación y la remodelación han llevado al desarrollo de agentes y herramientas que aumentan el microambiente biológico y mejoran la reparación ósea (Calori, 2017).

Además, aunque existe una gran variación en el tiempo de sanación de una fractura en diferentes sitios del esqueleto, la mayoría se consolidan en un periodo de tres a cuatro meses (Frölke y Patka, 2007). En relación con esto, los criterios clínicos que se usan para determinar la unión ósea son: la ausencia de dolor y de movimiento en respuesta del estrés fisiológico de la fractura y su habilidad de soportar peso en una extremidad inferior sin dolor y sin ayuda de soporte adicional. Por su parte, los criterios radiológicos son: la presencia de callo en al menos tres de las cuatro corticales al obtener radiografías en al menos dos incidencias (Frölke y Patka, 2007).

Contrario a lo anterior, la no unión del hueso posterior a una fractura es una condición ortopédica con una alta tasa de morbilidad y secuelas clínicas (SK, 2019). En cuanto a esto, según la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos de Norteamérica, en 1988 se define la no unión como una fractura de por lo menos nueve meses que no muestra signos de consolidación por tres meses consecutivos. No obstante, este criterio no se puede



aplicar a todas las fracturas, ya que hay huesos largos en los que no se puede considerar no unión hasta seis meses después de la lesión (Calori, 2017; Frölke y Patka, 2007).

Otras definiciones de no unión la describen como la consolidación incompleta de una fractura sin formación efectiva de callo óseo de seis a ocho meses y de ocho a nueve meses en fracturas conminutas (Tall, 2018). Ante esto, la distinción entre un retardo de la consolidación y una no unión suele ser arbitraria, incluso a veces no existe una diferencia cualitativa entre las dos. De manera que, es necesario entender que no necesariamente estos términos implican un proceso estático o el final del potencial de consolidación del hueso (Frölke y Patka, 2007).

Ahora bien, diferentes clasificaciones de no unión se han descrito en el pasado. Por ejemplo, Weber y Cech, en 1976, publicaron un trabajo basado en la diferente vitalidad y potencial de curación de los diferentes tipos de no unión. Luego, en 1989, Paley describe una clasificación enfocada en la tibia, pero que puede extrapolarse a otros huesos largos, lo cual lo divide en dos clases principales: según la pérdida de hueso y según la deformidad móvil presente; esto a partir de la clasificación de Weber de hipervascular y avascular. Para el año 2000, McKee utiliza una clasificación en el Manual de la AO con los mismos principios de la clasificación previa, pero más enfocada en diáfisis y metáfisis (Frölke y Patka, 2007).

Así las cosas, la no unión de huesos largos de miembros inferiores es un reto para los cirujanos en ortopedia. Esto a pesar que hay varias técnicas disponibles con indicación quirúrgica según el tipo de no unión, la causa, el paciente, el equipo disponible, los tratamientos previos y la experiencia del cirujano (Tall, 2018).

A nivel estadístico, en la población general existe un riesgo de no unión posterior a una fractura de un 1,9 %, lo cual aumenta el riesgo hasta un 9 % en el rango de edad de veinticinco a cuarenta y cuatro años. La diferenciación entre retardo de la consolidación y la no unión es un dilema diagnóstico (Tall, 2018).

De igual forma, la etiología de la no unión es usualmente multifactorial; es decir, se puede categorizar por factores infecciosos, factores mecánicos y factores biológicos (locales y sistémicos). Además, se ha demostrado que un alto porcentaje de las no uniones se deben a más de una causa, siendo la infección aproximadamente un 40 % de los casos que se presentan a clínicas de reconstrucción; hasta un 5 % de las no uniones son por infección aunque no exista sospecha clínica o serológica (Tall, 2018).

El presente trabajo expone una revisión bibliográfica del concepto de no unión en fracturas de huesos largos, analizar las variables etiológicas y repasar las opciones quirúrgicas disponibles para disminuir la incidencia de una patología con altas tasas de morbilidad en la población.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Revisar el concepto y las etiologías de la no unión en las fracturas de huesos largos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analizar la lesión vascular en la fractura como causa directa de no unión.
2. Revisar la inestabilidad de la fractura como causa directa de la no unión.
3. Valorar las diferentes posibilidades diagnósticas y de tratamiento de la no unión.
4. Repasar la infección ósea como causa directa en el manejo de la no unión.
5. Verificar las indicaciones de la fijación externa en el manejo de la no unión de huesos largos.

## MARCO TEÓRICO

### LA CONSOLIDACIÓN ÓSEA

La reparación de una fractura es un proceso que involucra regeneración estructurada y espontánea de tejidos óseos, así como restauración de la estabilidad mecánica. De modo que, la respuesta biológica temprana en el sitio de fractura es una reacción inflamatoria con sangrado y formación de un hematoma en el sitio de fractura (Calori, 2017).

La respuesta de reparación ocurre de manera rápida en presencia de células osteoprogenitoras del periostio y del endostio y con células hematopoyéticas que son capaces de secretar factores de crecimiento, las cuales, después de la curación de la fractura, progresan a remodelación ósea siguiendo las leyes de Wolff. Ese proceso de reparación, lo cual involucra formación ósea intramembranosa y endocondral, necesita de requerimientos básicos. Además, se deben considerar varios factores, tales como el ambiente celular, los factores de crecimiento, matriz ósea y estabilidad mecánica. Lo anterior, comprende el “concepto diamante”, lo cual se ha convertido en el “pentágono regenerativo” al considerar la vascularización. La ausencia de uno o más de estos factores predispone el desarrollo de una no unión (Calori, 2017).

Así pues, una consolidación ósea exitosa depende del ambiente biológico en el sitio de la fractura (disponibilidad de mediadores moleculares, células progenitoras y matriz, células

inmunoreguladoras, etc.) y de un ambiente mecánico óptimo que le brinde a la fractura una estabilidad adecuada. Esto facilita la evolución de un proceso fisiológico que lleva a una adecuada respuesta ósea (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

En términos generales, existen dos mecanismos por los cuales el hueso puede sanar, y que se influyen por el ambiente mecánico local de la fractura. El primero, es consolidación directa o consolidación cortical primaria, lo cual ocurre cuando hay estabilidad absoluta de las superficies óseas con un contacto cortical cercano de menos de 0,15 milímetros, y esto solo se puede lograr con tornillos de compresión o placas de compresión. El segundo mecanismo es indirecto, o consolidación por un mecanismo secundario, que se obtiene por estabilidad relativa. En general, las fases de la reparación de la fractura se pueden dividir de forma amplia en formación de hematoma de fractura, inflamación, proliferación celular y diferenciación y remodelación (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

En el año 2016 se publica en el “Bone and Joint Journal” la teoría de curación del hueso y de la no unión. La clave de esta teoría es el concepto que el tejido que se forma dentro y alrededor de la fractura se debe considerar como una unidad funcional (Elliott *et al.*, 2016). De manera que, la “Unidad de Curación Ósea” produce una respuesta fisiológica al ambiente mecánico y biológico que afecta de forma directa y lleva a una curación normal del hueso. En el desarrollo, después de que ocurre una fractura, la unidad de curación ósea se activa hasta que la remodelación se ha completado o ha ocurrido una no unión (Elliott *et al.*, 2016).

Ahora bien, el tejido de la unidad de curación ósea responde a las fuerzas mecánicas y funciones según la ley de Wolff, la teoría de tensión de Perren y el concepto de Frost de “mecanostato”. En primer lugar, la ley de Wolff describe la respuesta fisiológica del hueso normal al ambiente mecánico durante el crecimiento y remodelación, así como que en sitios de compresión se crea más depósito de hueso cortical y en donde hay menos compresión hay menos depósito. En segundo lugar, la teoría de Perren explica la respuesta fisiológica en el sitio de fractura. Los espacios pequeños producen disrupción celular importante con mucho micromovimiento, lo cual puede producir sitios de no consolidación, mientras en sitios con espacios más grandes hay más células que pueden formar puentes y permitir la consolidación sin afectarse tanto por el micromovimiento. En tercer lugar, la homeostasia de Frost explica cómo con la carga biológica y axial se afecta la masa ósea y cómo el desuso genera disminución de la masa y el sobreuso causa un aumento de esta. Por ende, la clave para entender estos conceptos es la respuesta del tejido formador de hueso con el micromovimiento en el sitio de fractura. Además, la carga que se aplica a ese tejido puede ser a modo de compresión, distracción o rotación. La tolerancia al micromovimiento de un tejido es la capacidad máxima que tolera de movimiento mostrando condiciones fisiológicas normales; por encima de ese nivel, el tejido deja de funcionar normalmente o falla (Elliott *et al.*, 2016).

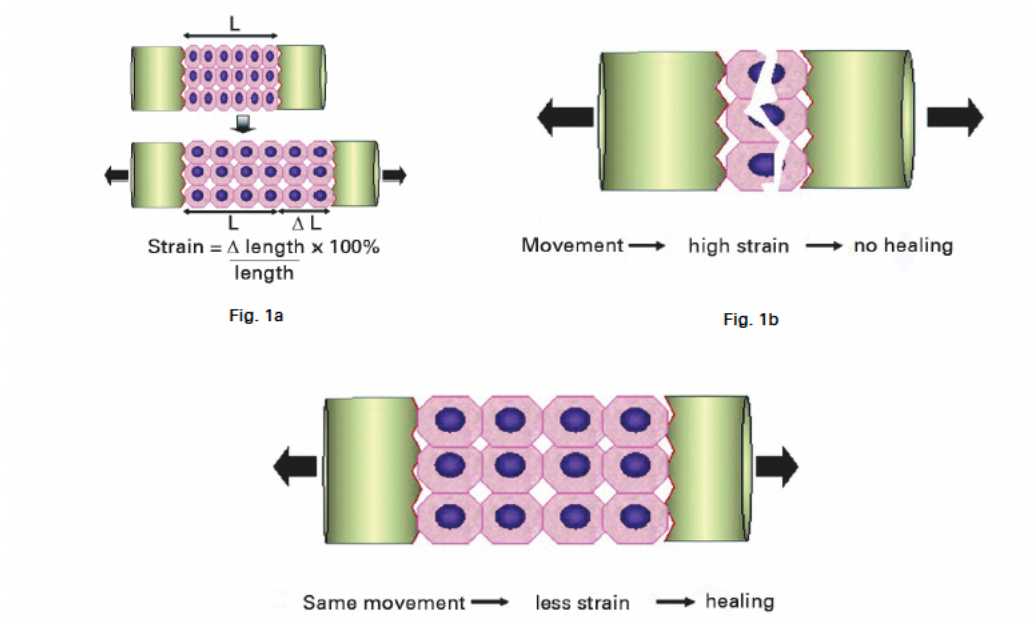


Figura 1. Representación del micromovimiento en el sito de la fractura.

Fuente: tomado de Elliott *et al.* (2016).

En la figura 1a se muestra que el movimiento en el sitio de la fractura produce micromovimiento en los tejidos blandos. En la figura 1b se observa que un espacio pequeño en el sitio de fractura produce una deformación relativamente grande en el tejido de granulación; si se excede su tolerancia no es posible la consolidación. En la figura 1c se demuestra que en un espacio mayor en el sitio de fractura con el mismo movimiento resulta en menos deformación y en menos micromovimiento en el tejido de granulación, lo cual le permite al hueso consolidar.

Por lo tanto, la clave para comprender estos conceptos es la respuesta de este tejido formador de hueso a la tensión, que es definida como un cambio en la longitud de un material como respuesta a una determinada carga mecánica. Esa carga se puede aplicar como compresión, distracción o rotación. Todos los materiales biológicos vivos están sujetos a experimentar la tensión y algunos tejidos responden a ella. Al respecto, la tolerancia a la tensión de un tejido es la tensión máxima en que un tejido seguirá exhibiendo una función fisiológica normal. Más allá de este nivel de tolerancia los tejidos dejan de funcionar normalmente o fallan (Elliott *et al.*, 2016).

La unidad de curación ósea normal cambia con el tiempo, por lo cual se producen tejidos con diferentes niveles de tolerancia. Por ejemplo, el tejido de granulación que se forma inicialmente en el sitio de fractura tiene una tolerancia al micromovimiento del 100 %. El cartílago tiene una tolerancia del 10 % y el hueso entre 2 % y 5 %. Por lo anterior, se entiende que el tejido que se forma después de la fractura progresa hacia la rigidez en el sitio de curación hasta que la deformación es tan baja que se forma hueso (Elliott *et al.*, 2016).

La respuesta normal a una fractura inicia con la formación de hematoma. Posteriormente, se organiza y se forma la unidad de curación ósea. Como se mencionó, primero se inicia con micromovimiento elevado, luego se forma tejido de granulación, lo cual, gradualmente, alcanza mayor rigidez al disminuir el micromovimiento. Por último, se forma el hueso, que eventualmente logra su remodelación a través de la homeostasia normal del hueso. Esto se



alcanza posterior al manejo conservador de fracturas o el manejo quirúrgico con estabilidad relativa. La formación de hueso inicia en zonas con escaso micromovimiento en la periferia antes de extenderse hacia adentro mientras el micromovimiento disminuye (Elliott *et al.*, 2016).

En cuanto a lo anterior, se supone que la estabilidad relativa se produce en el ambiente óptimo de micromovimiento, lo cual maximiza la formación de hueso con grandes volúmenes de callo. Esto ocurre en el límite superior de micromovimiento permitido y usualmente se asocia con clavos intramedulares. Por su parte, la estabilidad absoluta, o consolidación primaria del hueso, ocurre cuando la fractura se reduce de manera anatómica y se fija con estabilidad absoluta; se promueve esta técnica para permitir la movilización temprana de articulaciones. La estabilidad absoluta representa un ambiente de micromovimiento similar al normal de un hueso sin fractura. La curación ocurre como resultado de la remodelación homeostática del hueso local, es lenta y no presenta formación de callo (Elliott *et al.*, 2016).

De manera que, la no unión se considera como el fallo de la unidad de curación del hueso. Al respecto, muchos autores han descrito diferentes patrones de la no unión según su morfología y la formación de callo, y han sugerido que la vascularidad es el factor determinante para su aparición. Asimismo, han observado varios factores que retrasan la consolidación de una fractura, entre los que se incluyen la severidad de la lesión, la enfermedad vascular periférica, diabetes, irradiación previa, trastornos endocrinológicos,

infección, tabaco, uso de medicamentos anti-inflamatorios, entre otros. Sin embargo, el factor más determinante adicional es una mala fijación, lo cual incluye una disección mal controlada, lesión extensa del periostio, daño a los tejidos blandos locales y la aplicación de placas rígidas que tienen un área de contacto extensa (Elliott *et al.*, 2016).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA NO UNIÓN

La no unión representa un problema en la salud pública, dado que se ha asociado a consecuencias devastadoras para los pacientes, sus familias y la sociedad. El mecanismo detrás de la progresión desde una fractura a una no unión es multifactorial, por lo cual su tratamiento es muy retador. En este sentido, el tratamiento ha evolucionado con los años, pasando de ser solo inmovilización prolongada al uso de estimulantes biológicos y politerapias. Esto dirigido siempre a los elementos que comprometen la respuesta de curación de la fractura (Panteli *et al.*, 2015).

Según las investigaciones, se estima que la tasa de no unión se encuentra entre 5 % y 10 % de las fracturas de huesos largos, pero existen pocos datos sobre estudios epidemiológicos en fracturas de huesos largos. Por ejemplo, un estudio en Escocia reportó incidencias desde casi 2 % hasta 9 % de no unión, dependiendo de la edad del paciente y el tipo de fractura. Además, en Australia, se llevó a cabo un estudio con hallazgos de reingreso hospitalario por no unión de aproximadamente 7 %, mientras que en la base de datos de Medicare, en Estados Unidos, se reporta casi un 5 %. De forma que, la variabilidad es evidente y es

asociada a la definición de no unión, la población estudiada y el tipo de metodología para la recolección de datos (Padilla y Gómez, 2021).

Por lo tanto, la importancia de la no unión en el sistema de salud público se deriva de su asociación con la morbilidad, así como por la prevalencia con limitaciones específicas que afectan del 40 % hasta el 70 % de los diagnosticados y el uso y consumo de recursos para su tratamiento (Padilla y Gómez, 2021).

Como se mencionó antes, la incidencia y prevalencia de la no unión varía según los diferentes estudios; es decir, un mismo hueso presenta diferentes tasas de no unión según el estudio. Al respecto, Mills *et al.* (2016) encontró una incidencia de un poco más de 1 % para la pelvis y el fémur, 3 % en el húmero y aproximadamente 5,5 % para la tibia y el peroné, por año; esto en un estudio con datos recolectados del Sistema Nacional de Salud Escocés. Por su parte, Zura (citado por Padilla y Gómez, 2021), elaboró un estudio de cohorte prospectivo en pacientes de Medicare en Carolina del Norte, y las tasas más altas de no unión se reportaron en fracturas de escafoides (15 %), tibia (14 %) y fémur (13 %). Así mismo, Ekegren (citado por Padilla y Gómez, 2021), diseñó un estudio grande usando el registro Australiano Victoriano de Resultados de Trauma en Ortopedia, para determinar el fallo en la consolidación de huesos largos y, según el tipo de fractura, un 2,3 % de las fallas se encontraron en el húmero proximal, 7,8 % en la diálisis del húmero, 4 % en fracturas subtrocantéricas, 13,5 % en la diáfisis del fémur, 8,4 % en fémur distal y un

11,7% en la diáfisis de la tibia. Por lo anterior, estudios específicos pueden requerir definir las incidencias para cierta población en determinado sistema de salud.

Un dato interesante en relación con lo anterior es que la edad de riesgo puede variar, pues se ha encontrado mayor riesgo de no unión en la población entre 25 y 44 años, y menos riesgo para la población adulta mayor (Padilla y Gómez, 2021). Otros números indican que, por ejemplo, en España, entre 1997 y 2015 se recogieron datos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio Salud de España de 37 035 casos de no unión de huesos largos (fémur, tibia y húmero), lo cual representa 1950 casos en promedio por año. La proporción de fracturas que evolucionaron a no unión fue de un 4 % (1,4 % fémur; 1,5 % tibia; y 1 % húmero), después de doce meses del reporte inicial de la fractura (Padilla y Gómez, 2021).

Según lo anterior, se estimó que la prevalencia de casos de no unión era de 4,5 casos por cada 100 000 habitantes por año. El fémur se estimó en 1,6 casos por cada 100 000 habitantes, la tibia en 1,7 por cada 100 000 habitantes y el húmero en 1,2 por cada 100 000 mil habitantes. Según el sexo, la no unión se presenta en 52 % hombres y 48 % mujeres. Sin embargo, las mujeres tienen más incidencia de no unión en fracturas de fémur y del húmero, mientras que en hombres la incidencia de fracturas de tibia duplica la cantidad de casos que en mujeres. Según los datos recolectados, la tendencia de la no unión se mantiene estable en el tiempo estudiado para el fémur y la tibia, mientras que para el húmero hay una tendencia de disminución lenta hacia el 2015 (Padilla y Gómez, 2021).

## FACTORES DE RIESGO DE LA NO UNIÓN

Entender la causa de la no unión de una fractura permite su prevención y lleva a la mejora del tratamiento. En este sentido, en el 2013 se lleva a cabo un estudio con 102 pacientes consecutivos con no uniones de fracturas en extremidades que se trataron de manera quirúrgica en un centro de Japón y luego se analizaron los datos de manera retrospectiva. Se dividieron los factores causantes de no unión entre los que son posibles evitar y mejorar y los que no son posibles. Así pues, 98 de los casos tenían factores de riesgo independientes de los pacientes. La capacidad inadecuada del cirujano para aplicar la cirugía es uno de los factores que se considera causa de numerosos casos de no unión. Por lo tanto, se recomienda la educación sistemática de los cirujanos de ortopedia en cuanto a manejo de fracturas, aunque también hay fracturas complejas con demanda quirúrgica importante. Asimismo, en el estudio hubo 4 casos con factores dependientes del paciente, 40 casos independientes del paciente y 58 con ambos tipos de factores (Niikura *et al.*, 2014).

Los implantes rotos pueden ser la causa de la no unión o el resultado de esta. La estabilidad mecánica inadecuada o la mala reducción llevan a falla en el material de osteosíntesis y que se quiebre el material; por ende, el material roto puede causar mayor inestabilidad y ser la causa de la no unión.

Luego, se encontraron factores relacionados con la biología en 78 casos, 43 por fumado, 37 por ser fracturas expuestas, 19 por diabetes mellitus, 18 por conminución de la fractura y pérdida ósea, 13 por infección, 4 por debridación excesiva en el abordaje quirúrgico, 3 con

radiación previa, 2 por abuso de alcohol, 2 por hipotiroidismo y 1 caso por osteogénesis imperfecta (Niikura et al., 2014).

Los riesgos de la no unión se definen como dependientes e independientes del paciente, así como locales y sistemáticos, y algunos de ellos se logran modificar para mejorar la curación de la fractura. Una revisión sistemática observada en el artículo “The ‘diamond concept’ for long bone non-union management”, y publicada en el 2019, estratifica los riesgos relativos en un rango de 1 a 5 según el nivel de evidencia. En cuanto a esto, se han hecho intentos de crear un sistema de puntaje para predecir el riesgo de no unión temprana, como el Sistema de Puntaje de No Unión y la Puntuación de Riesgo de Moghaddam (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

A continuación, en la tabla 1 se exponen factores de riesgo de no unión, tanto dependientes como independientes del paciente. Al respecto, se deben enfocar los esfuerzos en los que se pueden modificar y así mejorar la posibilidad de evitar la no unión.

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE LA NO UNIÓN

DEPENDIENTES DEL PACIENTE		INDEPENDIENTES DEL PACIENTE
MODIFICABLE	NO MODIFICABLE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- TABACO</li> <li>- ALCOHOL</li> <li>- DEFICIT NUTRICIONAL</li> <li>- ALTO ÍNDICE DE MASA CORPORAL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- EDAD</li> <li>- HOMBRE</li> <li>- PREDISPOSICIÓN GENÉTICA</li> <li>- DIABETES</li> <li>- ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA</li> <li>- OSTEOPOROSIS</li> <li>- ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA</li> <li>- INSUFICIENCIA RENAL</li> <li>- INSULINA</li> <li>- OPIOIDES</li> <li>- AINES</li> <li>- ESTEROIDES</li> <li>- ANTIBIÓTICOS</li> <li>- ANTICOAGULANTES</li> <li>- QUIMIOTERAPÉUTICOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- REDUCCIÓN ABIERTA (MALA CALIDAD DE LA OSTEOSÍNTESIS INICIAL)</li> <li>- FRACTURA EXPUESTA</li> <li>- FRACTURA CON FRAGMENTO EN CUÑA Y MULTIFRAGMENTARIA</li> <li>- DESPLAZAMIENTO INICIAL</li> <li>- HUESO AFECTADO: MAYOR EN LA TIBIA</li> <li>- SITIO DE LA FRACTURA EN RELACIÓN CON LA VASCULARIZACIÓN</li> <li>- PRESENCIA DE BRECHA POST OPERATORIA</li> <li>- ESTABILIDAD MECÁNICA ESCASA EN EL IMPLANTE INICIAL</li> <li>- INFECCIÓN</li> </ul>

Fuente: Tomado de Xu, Chen y Lee (2020).

Ahora bien, los factores clínicos más relacionados con la inhibición de la consolidación de fracturas son el tabaco y el consumo de alcohol. En este sentido, varios estudios han demostrado que los fumadores tienen un riesgo mayor para tener peores características mecánicas en el hueso trabecular, retraso en la consolidación y no unión después de fracturas cerradas y abiertas, infección del sitio quirúrgico y mortalidad posterior a una fractura (Tomado de Xu, Chen y Lee (2020)).

Sumado a ello, se sabe de la reducción periférica de flujo sanguíneo causada por la nicotina, un poderoso vasoconstrictor, lo cual reduce la capacidad de acarrear oxígeno de la hemoglobina, ya que la une al monóxido de carbono, y obstaculizan el metabolismo aeróbico al inhibir el citocromo oxidasa. También, la exposición a altas dosis de nicotina inhibe la regeneración del hueso; esto según estudios hechos con conejos (Tomado de Xu, Chen y Lee (2020)).

Asimismo, en el 2016 se publicó una revisión sistemática de la literatura publicada en Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE), y Allied and Complementary Medicine Database (AMED) entre 1966 y el 2015, lo cual incluía cuarenta estudios que recopilaban una muestra de adultos de más de ocho mil casos. De modo que, se identificó que los fumadores necesitan un promedio de casi veintiocho días (entre 14,2 y 41,3 días) más para que existiera unión de las fracturas y tenían un riesgo de no unión de hasta 2,2 veces, comparados con la población no fumadora (Pearson *et al.*, 2016).



Además, el consumo de alcohol aumenta la incidencia de fracturas y de infecciones en el sitio quirúrgico. La disminución del receptor de la integrina beta uno y de la expresión de la osteopontina son considerados los mecanismos por los cuales hay un aumento en la presentación de retraso de la consolidación de la no unión de fracturas asociado a la ingesta de alcohol (Pearson *et al.*, 2016).

## EL CONCEPTO DIAMANTE

El “concepto diamante”, al ser un marco conceptual para una respuesta exitosa de reparación ósea, le da igual importancia a la estabilidad mecánica que al ambiente biológico. Además, se considera que una adecuada vascularidad ósea y un estado fisiológico del paciente es esencial para la reparación (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

Invariablemente, el “concepto diamante” se refiere a la disponibilidad de mediadores osteoinductivos, células osteogénicas, una matriz osteoconductiva, un ambiente mecánico óptimo, una vascularidad adecuada y la dirección del manejo de las posibles comorbilidades del huésped (Tomado de Xu, Chen y Lee (2020).

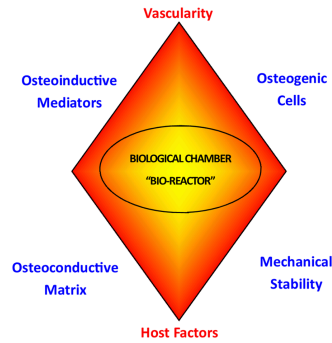


Figura 2. Ilustración del Concepto Diamante de la consolidación ósea.

Fuente: tomado de Andrzejowski y Giannoudis (2019).

## MEDIADORES OSTEOCONDUCTIVOS

El sangrado inicial después de la fractura genera la cascada de coagulación, y esto lleva al desarrollo del hematoma de la fractura. Este hematoma contiene plaquetas y macrófagos que liberan citoquinas de diferentes tipos, las cuales estimulan una serie de eventos que inician la sanación. Los mediadores más importantes que se liberan tienen un efecto directo en las células progenitoras que van al proceso de diferenciación osteoblástica, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento de insulina y factores de crecimiento transformador beta que incluye la proteína morfogenética de tipo 2, 4, 6 y 7. (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

## CÉLULAS OSTEOGÉNICAS

Se incluyen las células osteoprogenitores desde el periostio, así como las indiferenciadas multipotenciales de la médula ósea y células progenitoras endoteliales, las cuales se activan

según el ambiente local del hematoma de la fractura. La liberación de citoquinas lleva a asegurar una fase inflamatoria que se caracteriza por el aumento del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular y la quimiotaxis con la activación de la cascada del complemento. Los osteoblastos y los fibroblastos inician la transformación del hematoma en tejido de granulación, depositando una malla de fibrina, que luego es invadida por una red de capilares, lo cual a su vez permite más migración de células multipotenciales.

Después de la activación, las citoquinas se liberan por las células endoteliales, las células multipotenciales, los condrocitos, los osteocitos y los mismos osteoblastos. A esto le sigue la proliferación y diferenciación de las células multipotenciales, lo cual lleva a una formación simultánea de callo blando y duro que es altamente influenciado por el micro ambiente mecánico y a la biología de la fractura (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

La mayor tensión de oxígeno en la superficie del periostio distal al sitio de fractura, así como otros factores, favorecen la diferenciación de células multipotenciales a osteoblastos. En la zona de la cortical, la osteocalcina induce a los osteoblastos periostales a producir colágeno del tipo 1, lo cual lleva a la osificación intramembranosa, el callo duro. En la parte central, la región medular, las células multipotenciales se desarrollan en condrocitos, los cuales inicialmente secretan colágeno tipo 2, que lleva a la osificación endocondral, callo blando. Para la tercera semana, el aumento de la osteocalcina induce la calcificación y formación de callo óseo duro también a nivel medular. La mineralización del callo de la fractura en una matriz osteoide y fibras de colágeno tipo 1 lleva a un puente del sitio de

fractura y un hueso esponjoso desordenado. Las células inhibitorias y fibrinolíticas juegan un papel importante en el proceso regulador, pues sin ellas el proceso de la consolidación se ve retardado. A esto lo sigue un periodo de remodelación por unidades de hueso multicelulares en un proceso de activación, reabsorción y formación, tomando al menos seis meses para que se complete. El hueso desordenado es relativamente débil, se convierte en un hueso laminar organizado que sigue los principios de la ley de Wolff, que muestra que el patrón trabecular del hueso corresponde al estrés mecánico al cual se somete (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

#### MATRIZ EXTRACELULAR OSTEOCUNDUCTIVA (ANDAMIO)

La matriz actúa como un andamio y promueve la migración y adhesión de células osteogénicas y osteoconductoras al sitio de fractura, lo cual es esencial para la consolidación. Cuando existe una posición adecuada del hueso, el hueso necrótico de la fractura cumple su función. Si no existe un andamio adecuado natural, el autoinjerto o el aloinjerto se puede usar. Algunos aloinjertos tienen capacidades osteoconductoras inherentes al conservar factores de crecimiento como la proteína morfogenética de hueso (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

#### AMBIENTE MECÁNICO

La evidencia indica que las células tienen la capacidad de sentir el ambiente mecánico que las rodea, a través de señales electromecánicas generadas por los cambios de fluidos en los

canalículos de los osteocitos y por los mecanorreceptores de la membrana celular, y tras conexiones directas entre los núcleos celulares y el citoesqueleto local; todo esto influenciado por el ambiente químico y las moléculas de señal celular. En la presencia de los factores de crecimiento adecuados, la tensión estimula a los fibroblastos, el cizallamiento estimula condroblastos y la combinación de compresión y distracción estimula osteoblastos, lo cual refleja el ambiente mecánico en que las células se desarrollan (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

Por su parte, la tensión se define como la extensión por unidad de alargamiento en relación con la fuerza aplicada; además, refleja las cargas de micromovimiento en el sitio de la fractura y es importante para iniciar la consolidación. El micromovimiento axial parece estimular la consolidación en las etapas tempranas, sin embargo, hacia las ocho semanas, la relación es inversa, lo cual se demuestra al aumentar la rigidez del callo, que naturalmente va hacia la disminución del movimiento en esta etapa. La tensión baja promueve la osificación intramembranosa, mientras que la osificación endocondral es más probable que inicie por una tasa de tensión alta. No obstante, en tasas de tensión muy elevadas predomina la diferenciación hacia tejidos blandos, lo que lleva a un retardo de la consolidación o una no unión. De manera que, para que ocurra la osificación, la brecha en el sitio de la fractura debe ser reducida y esto se afecta por la rigidez de los tejidos que rodean esta brecha. En estudios previos se ha visto que esta brecha debe de ser, idealmente, de menos de dos milímetros. Esto para que exista formación de callo; en condiciones de más de seis milímetros ningún callo se forma. (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

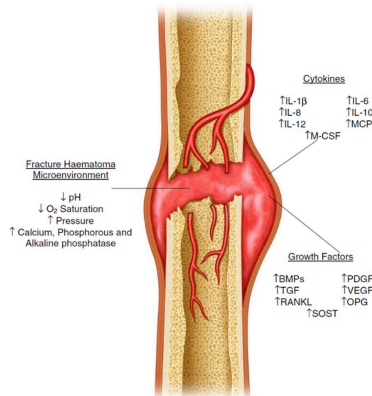


Figura 3. Diagrama que representa la composición del hematoma de la fractura.

Fuente: tomado de Andrzejowski y Giannoudis (2019).

## VASCULARIDAD Y FACTORES DEL HUÉSPED

Si existe compromiso del hematoma, o de la irrigación, hay mayor riesgo de presentar no unión al haber células osteoconductoras y osteogénicas insuficientes para dar inicio a la osteogénesis, la remodelación y la curación. El riesgo de no unión aumenta significativamente en lesiones de alta energía y fracturas expuestas o en reparación primaria de una fractura donde no se respeta la biología del hueso, del periostio ni de los tejidos blandos; el periostio tiene una capacidad regenerativa única. También, si hay alteración sistémica fisiológica del paciente, o comorbilidades, se afecta el potencial de curación (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

## CÁMARA BIOLÓGICA

El concepto de cámara biológica se basa en la necesidad de contención. Por ejemplo, cuando hay un caso de no unión de un hueso largo y se ha manejado bajo el principio de “el concepto diamante”, se debe tomar en cuenta que cualquier mejora en el sitio de fractura debe ser contenido para lograr el mayor efecto. En este sentido, el desarrollo de una cámara permite un influjo de actividades biológicas que promueven la curación en un tiempo adecuado. El confinamiento del tratamiento seleccionado para la no unión se alcanza modificando los tejidos blandos, las membranas biológicas, entre otros. Esto es importante en los casos donde la retención de componentes para el tratamiento es importante (Andrzejowski y Giannoudis, 2019).

Por lo anterior, lo que enseña “el concepto diamante” es que el hematoma es un ambiente vivo donde hay que considerar dos factores: la vascularidad y los factores asociados al huésped. Por lo tanto, se debe llevar a cabo una revisión de los factores presentes y ausentes cuando se analiza el motivo por el cual hay fallo en la consolidación de la fractura. Así pues, el manejo de las no uniones se puede implementar según la estabilidad biomecánica de la fractura, siempre y cuando la biología del paciente sea competente.

## TIPOS DE NO UNIÓN

En el pasado se han presentado diferentes clasificaciones, siendo la más famosa la clasificación de Weber y Cech, en 1976. Al respecto, se menciona que existen dos tipos de no unión principales según la viabilidad de los extremos de los fragmentos. El primer tipo es donde el borde es hipervascular o hipertrófico y es capaz de una reacción biológica. El segundo tipo es donde la vasculatura se ha visto comprometida y el borde es atrófico o hipotrófico (Frölke y Patka, 2007).

### NO UNIÓN HIPERVASCULAR

La línea de la fractura persiste más allá del tiempo esperado para la unión de la fractura y hay una cantidad de callo en cantidades variables en el sitio de la fractura. La acumulación del callo es la respuesta del hueso viable y del periostio al movimiento en el sitio de fractura. El grado de movimiento suele ser de muy baja amplitud y no suele ser detectado de manera preoperatoria. Sin embargo, es lo suficiente para prevenir que se formen puentes de hueso sobre el espacio de la fractura. La disminución del movimiento micro o macro, por debajo de un umbral crítico, es necesario para la consolidación. El tejido en el sitio de la fractura es el llamado “andamio”, con gran capacidad de osteogénesis si se logra eliminar el movimiento. Los escaneos óseos han demostrado que en este tipo de no unión se muestra mayor movimiento en el sitio de la fractura, insinuando que hay vascularidad y osteogénesis. (Frölke y Patka, 2007).



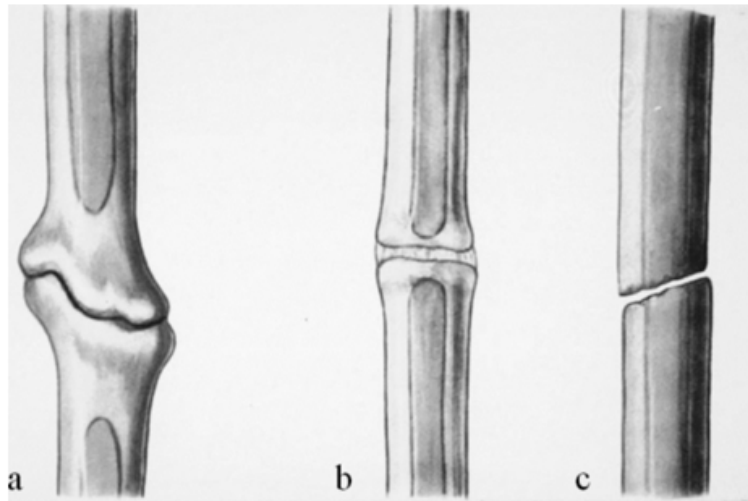


Figura 4. Representación esquemática de no uniones hipervasculares y su apariencia morfológica. A. Tipo “pata de elefante”. B. Tipo “pata de caballo”. C. Tipo oligotrófica

Fuente: tomado de Frölke y Patka (2007).

En relación con lo anterior, Weber y Cech subclasificaron este tipo de no unión según la cantidad de callo formado. La viabilidad de los extremos de la fractura caracteriza los subtipos.

- a. No uniones “pata de elefante”: son hipertróficas y ricas en callo. Son el resultado de una fijación insuficiente, inmovilización inadecuada o apoyo prematuro en una fractura reducida con fragmentos viables. Los andamios de hueso sufren una perturbación mecánica que lleva a que solo se osifique una parte en la periferia. El espacio entre los fragmentos, el cartílago fibroso, permanece como un espacio. Cuando no se trata, se

podría desarrollar una pseudoartrosis sinovial según el grado de movilidad presente (Frölke y Patka, 2007).

- b. No uniones en “pata de caballo”: son ligeramente hipertróficas y pobres en callo. Típicamente ocurren después de una fijación moderadamente inestable con placas y tornillos. Los extremos de los fragmentos muestran algo de callo insuficiente para la unión, y posiblemente algo de esclerosis. La osteosíntesis se suele aflojar y falla de forma secundaria al apoyo y carga de la extremidad. Esa estabilidad insuficiente produce un “callo por irritación”, que al igual que la osteosíntesis, resulta insuficiente. El metal se fatiga y se rompe antes de que el callo por irritación logre formarse en callo de consolidación (Frölke y Patka, 2007).

Aunado a lo anterior, algunos autores, dentro de la misma clasificación, incluyen este subtipo dentro de las hipervasculares y otros dentro de las que presentan compromiso vascular, y se refieren a las no uniones oligotróficas donde el callo está ausente. Esto, típicamente, ocurre después del desplazamiento de una fractura, distracción de los fragmentos o fijación de la fractura sin la alineación adecuada de los fragmentos o cuando existe ausencia crítica de fragmentos. Radiológicamente, nada ocurre al inicio, los partes dislates de los fragmentos son inertes. Después de ocho a doce semanas los bordes de los fragmentos se redondean y progresivamente presentan datos de reabsorción. Al mismo tiempo, la inactivación lleva a descalcificación. No existe ningún tejido estructural (Frölke y Patka, 2007).

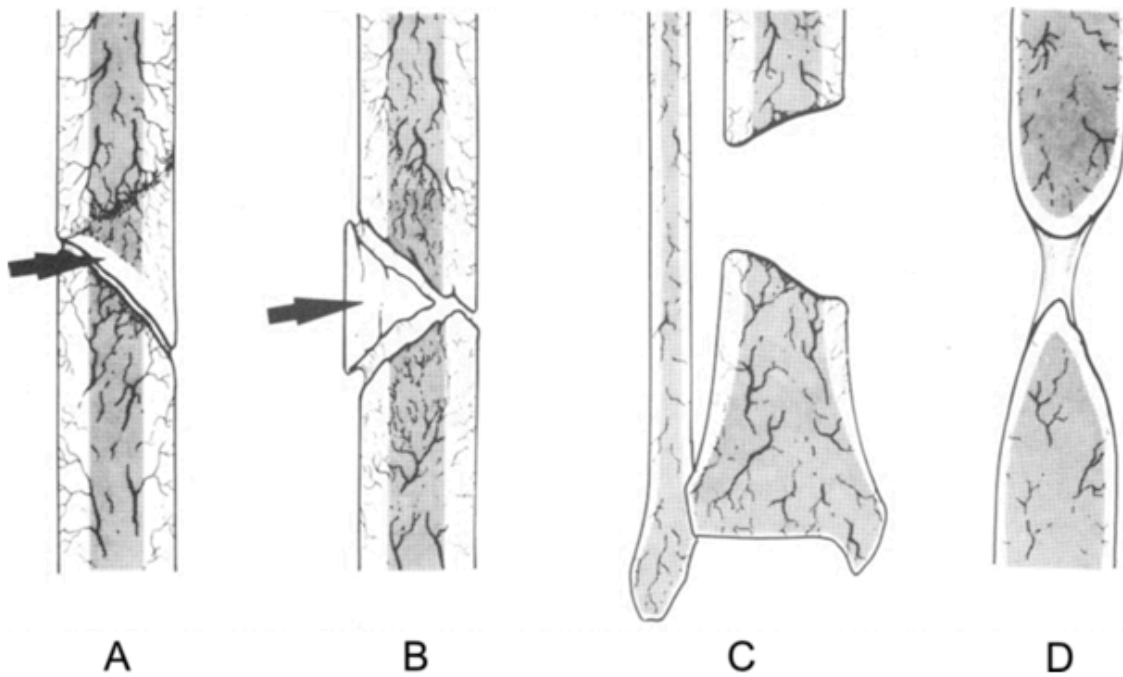


Figura 5. Representación esquemática de no uniones avasculares y su apariencia morfológica. A. Tipo “cuña de torsión”. B. Tipo conminuta. C. Defecto de no unión. D. No unión atrófica.

Fuente: tomado de Frölke y Patka (2007).

## NO UNIÓN AVASCULAR

Es el segundo tipo de no unión más común; los fragmentos son avasculares o atróficos, inertes e incapaces de una reacción biológica. Los escaneos óseos muestran que en esas uniones hay poca irrigación sanguínea en los bordes de los fragmentos. Las líneas de fractura persisten sin que exista callo óseo. Además, puede haber un molde mínimo en los bordes óseos, pero las radiografías muestran que no existen cambios en un periodo largo de tiempo (Frölke y Patka, 2007).

La etiología en este tipo de no unión es la muerte ósea extensa, debida usualmente a una conminación severa y desvitalización de los fragmentos. En este tipo, solamente la inmovilización no lleva a la consolidación. La mejoría en las condiciones biológicas, como con el injerto óseo, es necesaria, junto con una inmovilización adecuada. La debridación del hueso necrótico e interposición de tejido con el puente entre los fragmentos de hueso viables logran la consolidación (Frölke y Patka, 2007).

Lo anterior, se subdivide en:

- a. No uniones con cuña por torsión: se caracterizan por la presencia de un fragmento intermedio en donde la irrigación está disminuida o ausente. Ese tercer fragmento puede consolidar hacia uno de los fragmentos principales, pero no hacia el otro. Son típicas de las fracturas de tibia tratadas con placa y tornillos. Al usar clavos intramedulares se disminuye la incidencia del fragmento por torsión de manera considerable (Frölke y Patka, 2007).
- b. No uniones conminutas: se caracterizan por la presencia de uno o más fragmentos intermedios que presentan necrosis. No hay formación de callo. Típicamente llevan a la fatiga del material de osteosíntesis. Al usar clavos intramedulares se disminuye la tasa de no unión conminuta (Frölke y Patka, 2007).
- c. Defectos de no unión: se caracterizan por ser una fractura reciente con pérdida de un fragmento de la diáfisis en una fractura expuesta o, posteriormente, con un secuestro óseo en una infección. Los extremos de los fragmentos son viables, pero la unión entre

los fragmentos es imposible y con el paso del tiempo los bordes se vuelven atróficos (Frölke y Patka, 2007).

- d. No uniones atróficas: suele ser el resultado final de los subtipos anteriores. Los extremos de los fragmentos se absorben de manera parcial durante un periodo largo. La inactividad lleva a osteoporosis y atrofia de la extremidad (Frölke y Patka, 2007).

## MANEJO DE LA NO UNIÓN EN HUESOS LARGOS

Para un resultado exitoso del tratamiento de la no unión se requiere la identificación correcta de todas las causas subyacentes y abordarlas de manera adecuada. Al respecto, el objetivo del estudio del Dr. Mills, en Inglaterra, en 2016, fue evaluar la distribución y frecuencia de los factores causales en un estudio de cohorte consecutivo de pacientes con no uniones, con el fin de optimizar la estrategia de manejo para pacientes individuales. Las causas se dividieron en cuatro categorías: mecánicas, infección, hueso muerto con una brecha y anfitrión. Se tomaron datos prospectivos y retrospectivos de 100 pacientes consecutivos que se habían sometido a cirugía por no unión de fracturas de huesos largos. Así pues, se quiso investigar si la causa de la no unión es una sola causa o es multifactorial. Además, investiga qué tan frecuente es que exista una infección en no uniones que se creían asépticas (Mills *et al.*, 2016).

De manera que, se demostró que de cincuenta y ocho pacientes con fracturas cerradas sin sospecha de infección, y que se pensaron eran no uniones asépticas, tres resultaron ser infectadas (5,2 %) y que dos de nueve pacientes sin antecedente de infección, pero con

sospecha clínica, también tuvieron cultivos positivos. Es importante reconocer, de manera análoga a los reemplazos articulares, que cuando existe aflojamiento del material de osteosíntesis y no unión debe existir sospecha de infección oculta. En este estudio el agente infeccioso más común fue el *Staphylococcus aureus* y luego en menor número el *Staphylococcus epidermidis*, enterococci, *pseudomonas* y *Klebsiella*. Esto concuerda con estudios previos sobre agentes causantes de no unión infecciosa (Mills *et al.*, 2016).

Sumado a ello, en 79 % de los pacientes se encontró que hay más de una causa de no unión. Actualmente, las clasificaciones más comunes para no unión se hacen respecto a la apariencia radiológica sin considerar otros factores influyentes (Mills *et al.*, 2016).

También, diversas hipótesis se han generado recientemente para el manejo de la no unión desde que se ha entendido que un fallo de la consolidación se puede ver desde diferentes aspectos, cómo se mencionó anteriormente en “el concepto diamante”. Cuando el huésped presenta una biología adecuada, la opción para la solución de la no unión consiste en el manejo de la estabilidad de la fractura (Glatt *et al.*, 2016).

La mayoría de fracturas diafisarias de fémur se manejan con clavos intramedulares, ante lo cual la tasa de no unión suele ser baja, pero el costo de las comorbilidades asociadas son altas. Por ejemplo, se estima que el costo del manejo de una no unión de fémur es aproximadamente de veintidós mil dólares, esto a partir de una revisión sistemática realizada en Inglaterra en el 2018. Se revisaron veintiún estudios comparando las tasas de

unión, el tiempo de unión y las complicaciones asociadas a la fijación inicial con clavo intramedular (Medlock *et al.*, 2018).

Típicamente, el manejo para fracturas diafisarias de fémur con no unión posterior a un clavo intramedular consiste en el retiro del clavo inicial, el rimado del canal y la colocación de un clavo intramedular de mayor calibre. Pero, pese a esto, persiste la incidencia de no uniones. Un tratamiento alternativo es la aumentación del clavo intramedular con una placa y tornillos. Entre las ventajas que posee esta técnica es que el abordaje para la colocación de la placa permite que se retire el tejido fibroso y se aviven los bordes de la fractura, así como la colocación de injerto óseo de ser necesario (Medlock *et al.*, 2018).

La mayoría de las no uniones en fracturas diafisarias de fémur posterior a un clavo intramedular se relacionan con la inestabilidad mecánica, predominancia de la inestabilidad rotacional. El cambio a un clavo de mayor diámetro permite cierta mejora biomecánica, ya que dará más rigidez torsional, además que al rimar el canal se permite que haya más contacto de fricción con el clavo de mayor diámetro. Se ha descrito anteriormente que las fracturas que no ocurren en el istmo aumentan el riesgo de no unión, pues disminuye la estabilidad, ya que el clavo intramedular no logra tener contacto con la cortical interna en el sitio de la fractura. Se postuló que la estabilidad se vuelve cada vez más dependiente de la estabilidad ofrecida por los tornillos de bloqueo proximal y distal que tienen propiedades biomecánicas significativamente más pobres en comparación con el propio clavo. Además,

que los casos modernos sean hechos de titanio, los cuales poseen un módulo de Young de un 70 % comparado con el acero inoxidable (Medlock *et al.*, 2018).

En teoría, la opción de la dinamización del clavo intramedular debería aumentar la carga axial de la fractura y con esto lograr una consolidación ósea. Sin embargo, se recolectaron datos de que la unión posterior a la dinamización representan menos del 50 %, lo cual se asocia con un riesgo de acortamiento de la extremidad de hasta dos centímetros (Medlock *et al.*, 2018).

La aumentación con placa ofrece la ventaja de un ambiente mecánico más favorable y permite el apoyo temprano. En la mayoría de estudios revisados se prefiere la placa de compresión de 4,5 milímetros estándar o de bajo contacto. Al respecto, se demuestra que este material resiste la fuerza rotacional al aplicar la placa con el principio de compresión y limita el desplazamiento axial (Medlock *et al.*, 2018).

En relación con lo anterior, se obtuvieron veintiún estudios que cumplían con las características, y se obtuvo que en un 99,8 % de los casos donde se aplicó aumentación con placa se obtuvo unión de la fractura, versus en el 74 % donde se realizó cambio del clavo. En promedio, el tiempo radiológico para ver la unión de la fractura fue de 5,9 meses en la aumentación con placa y 6,3 meses en el cambio de clavo. En este sentido, con el cambio de clavo se presentaron complicaciones que incluyen la persistencia de la no unión aséptica y tres infecciones de tejidos profundos. Por su parte, la aumentación con placa incluye sus



propias complicaciones como la infección de tejidos superficiales en tres casos que se trataron efectivamente con medidas ambulatorias y un caso de prominencia de la placa que requirió su retiro después de la consolidación (Medlock *et al.*, 2018).

En el año 2013, en el departamento de Ortopedia de la Escuela de Medicina de la Universidad de Zhejiang, se recolectaron los datos entre enero del 2005 y enero del 2012 de veintisiete pacientes con no unión hipertrófica de fémur diafisiario. El fémur diafisiario se definió como el segmento óseo que iba cinco centímetros por debajo del trocánter menor y cinco centímetros por arriba del tubérculo de los aductores. Entre los casos, a doce pacientes se les dio manejo con aumentación con placa y a quince pacientes se les aplicó retiro del clavo intramedular y fijación con placa lateral (Jiang *et al.*, 2014).

Ahora bien, todos los pacientes de la serie presentaban inestabilidad rotacional demostrada de manera intraoperatoria, a todos se les retiró el callo redundante lateral, se les hizo decorticación y todos recibieron autoinjerto de hueso en el sitio de no unión a partir de cresta iliaca. Así pues, todos los pacientes lograron la consolidación ósea en un promedio de 4,2 meses para los pacientes con aumentación con placa y en 5,3 meses para el otro grupo. Los pacientes con aumentación se beneficiaron de poder iniciar apoyo inmediato post-operatorio, mientras los otros debieron de esperar a que existieran datos de unión ósea. Además, la complejidad quirúrgica fue menos en el grupo de la aumentación. Se cree que la posibilidad de obtener el 100 % de unión en la muestra es que se trataron solamente fracturas hipertróficas que requieren estabilidad técnica y cuentan con adecuada condición

biológica, ya que para el seguimiento a los veinticuatro meses, el 98 % de los pacientes contaban con consolidación (Jiang *et al.*, 2014).



Figura 6. Radiografías de una no unión de diáfisis de fémur y el tratamiento.

Fuente: tomado de Jiang *et al.* (2014).

En la figura 6, en la imagen 1a se ve la fractura veinte meses posterior a la cirugía inicial. En 1B y 1C son las radiografías del paciente tres y seis meses posteriores a la adición de placa. La imagen 2A es la radiografía de una paciente con una no unión de ocho meses de evolución y la imagen 2B cuatro meses después del retiro del clavo intramedular y nueva fijación con solo placa lateral, en la imagen se retiró todo el material de osteosíntesis.

Luego, entre enero del 2003 y diciembre del 2009 se recogieron los datos de veintidós pacientes por el departamento de Ortopedia en el Hospital General de Veteranos de Taipei.

Estos pacientes presentaron no unión después de una reducción abierta y fijación interna con un clavo intramedular por fracturas diafisiarias. Se clasificaron como atróficas, hipertróficas y oligotróficas. En todos los pacientes se mantuvo el clavo intramedular y se colocó una placa para aumentación y autoinjerto óseo (Lin *et al.*, 2012).

Todos los pacientes obtuvieron unión ósea en un promedio de tiempo de veintidós semanas; todos pudieron deambular sin dolor a los tres meses. No hubo complicaciones significativas ni fue quirúrgicamente complicado, y no hubo mala alineación ni infecciones. No se recomendó la dinamización del clavo, ya que no se documentó que la no unión de estos pacientes tuvieran relación con una distracción de la fractura (Lin *et al.*, 2012).

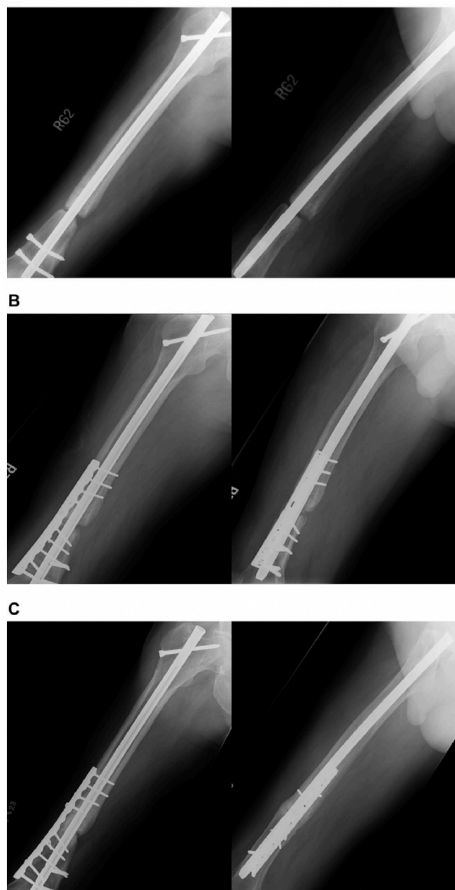


Figura 7. Radiografías de un paciente con no unión de fémur y su tratamiento.

Fuente: tomado de Lin *et al.* (2012).

En la figura 7, en la imagen A se observa las radiografías de un paciente con una fractura de fémur tratado con un clavo intramedular y con una no unión atrófica. La imagen B muestra el callo óseo significativo diez semanas después de la aumentación con placa e injerto óseo. La imagen C demuestra la unión ósea alcanzada a las cuarenta semanas post operado.

Sumado a lo anterior, en el año 2016 se publica un estudio elaborado por una bióloga de apellido Glatt, quien tomó un sistema de fijación flexible y lo convirtió en uno más rígido, el cual lo denominó “Dinamización Reversa”. Lo describe como una tecnología para aumentar la consolidación ósea con el uso de un fijador externo, en donde se aumenta de manera gradual la rigidez axial del sistema (Glatt *et al.*, 2016).

En ese estudio, se valoraron defectos femorales en ratas y se estabilizaron con fijadores externos que se fueron modulando en modelos vivos. Además, se añadió proteína morfogenética recombinante (rhBMP-2) en el defecto óseo en diferentes dosis y la rigidez se valoró en diferentes modelos. El fijador externo se usó en conjunto con una dosis de 5,5 microgramos de rhBMP-2 con una rigidez muy baja desde 25,4 N/mm y baja, hasta una rigidez alta 254N/mm que se alcanzó a las dos semanas. Todos los defectos consolidaron con diferentes cinéticas dependiendo de la rigidez del sistema. En la rigidez menor, la formación del puente óseo se vio retrasada y se observaron puentes óseos de tres a cuatro semanas, mientras que en los modelos de mayor rigidez se observaron puentes de hueso entre dos y tres semanas. En esos modelos de baja rigidez el depósito inicial de hueso fue

en la periferia más que en el defecto en sí, por lo cual se puede pensar que esto se asocia a desplazamiento del patrón de colágeno debido a la mayor flexibilidad (Glatt *et al.*, 2016).

Ahora bien, el mecanismo a través del cual la dinamización inversa media su mejora en la curación se desconoce. Inicialmente, fue propuesto como un medio para mejorar el proceso endocondral, con la predicción de que una fijación inicial flexible promovería la formación de cartílago y la posterior fijación rígida promovería su osificación endocondral (Glatt *et al.*, 2016).

De igual forma, los efectos de la dinamización reversa pueden involucrar modulación de la inflamación. Las fuerzas mecánicas pueden inhibir o exacerbar las respuestas a los mediadores inflamatorios a través de los efectos sobre NF- $\kappa$ B (factor nuclear kappa-cadena ligera-potenciador de activado Células B). La relación entre la cicatrización ósea y la inflamación es compleja. La Interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa, por ejemplo, inhiben poderosamente la diferenciación de humanos MSC (células madre mesenquimales) en condrocitos y podrían, por lo tanto, antagonizar las primeras etapas de diferenciación que conducen a la formación de hueso endocondral. Sus efectos sobre en la diferenciación osteogénica de las CMM humanas es más compleja. Se coincide con que los mediadores inflamatorios aumentan el depósito mineral por las CMM humanas, pero si se convierten o no en verdaderos osteoblastos, aún se debate (Glatt *et al.*, 2016).

No obstante, hay dos formas en las que el uso de la dinamización reversa puede ayudar a la curación de los huesos y podría proporcionar un marcado beneficio clínico y económico. Primero, al bajar la dosis de rhBMP-2 necesaria para la curación ósea se reducirán los costos y se limitará el riesgo de eventos adversos fuera del objetivo. En segundo lugar, la fijación externa tiene varias ventajas sobre las placas o los clavos intramedulares para estabilización de fracturas y defectos segmentarios. Es menos invasivo y menos costoso y no requiere instalaciones sofisticadas de atención. La aplicación de la fijación externa, sin embargo, está limitada por el progreso incierto de la curación ósea y preocupación por las infecciones causadas por los tornillos corticales. El protocolo de dinamización reversa óptima podría proporcionar confiabilidad y acelerar la cicatrización para que los tornillos corticales se puedan quitar antes de que la infección sea un problema (Glatt *et al.*, 2016).

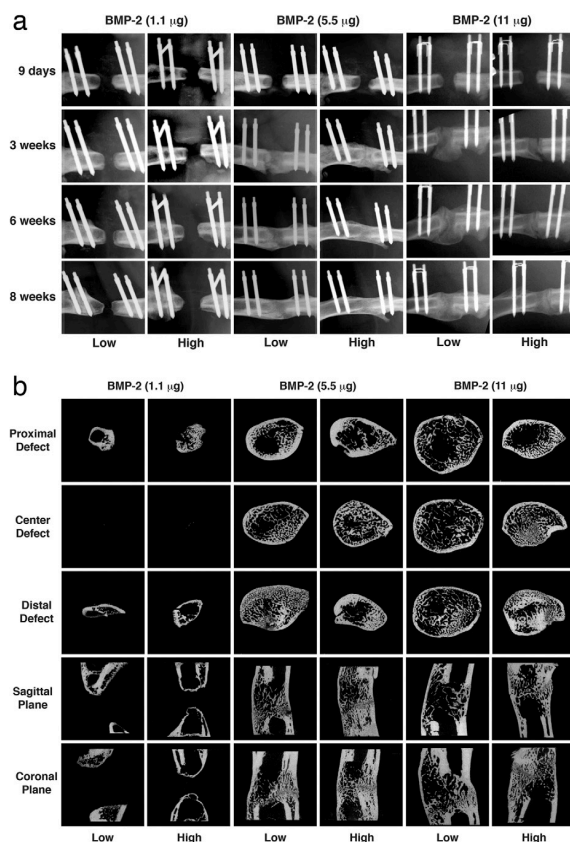


Figura 8. Curación de diferentes segmentos con diferentes dosis de rhBMP-2 y con fijación externa a diferentes grados de rigidez. Se realizaron radiografías semanales de los segmentos por ocho semanas, fecha en el que se tomaron muestras del fémur y se analizaron.

Fuente: tomado de Glatt *et al.* (2016).

Las no uniones asépticas y atróficas de la tibia con grandes defectos, o por infección, representan un problema para la cirugía ortopédica. En el 2015 se publica un estudio donde se aplica “el concepto diamante” al manejo de ciento dos pacientes con no uniones atróficas de tibia usando el concepto de uno o de dos tiempos quirúrgicos. Se decidió, según “el concepto diamante”, por la optimización de la estabilidad como nueva osteosíntesis, la mejora de la vascularización, el uso de material osteoconductor como injertos de hueso esponjoso y la adición de factores de crecimiento como la proteína morfogenética ósea 7 (BMP-7) (Moghaddam *et al.*, 2015)

Además, entre febrero del 2010 y marzo del 2014 se valoraron y se dio seguimiento a noventa y nueve pacientes con no uniones atróficas de tibia que se trataron según “el concepto diamante” en el hospital de la Universidad de Heidelberg en Alemania. De esta forma, se dio tratamiento en un tiempo quirúrgico a cuarenta y nueve y en dos tiempos quirúrgicos a cincuenta pacientes. Al respecto, se llevó control radiológico a las cuatro, seis, doce semanas y a los seis y doce meses post-operatorios.

Así las cosas, en los pacientes que se dio un tiempo quirúrgico, lo cual consistía en pacientes con defectos de 1 cm o que clínicamente no tenían datos de infección, se les aplicó una distracción del callo por la técnica Ilizarov con resección ósea y transporte. Por su parte, los pacientes con defectos de más de 2 cm o datos clínicos de infección se trataron en dos tiempos quirúrgicos después de usar la técnica de Masquelet. Si de modo

transoperatorio se encontraron datos de infección, se cambió a dos tiempos quirúrgicos (Moghaddam *et al.*, 2015).

Los defectos críticos óseos de las extremidades se refieren a los defectos óseos sin nuevas formaciones óseas o las áreas donde el hueso nuevo regenerado es menos del 10 % del defecto óseo. La longitud de dicho defecto óseo es de aproximadamente 2-3 veces del diámetro del defecto, lo cual, generalmente, es causado por traumatismo, resección de tumores malignos u osteomielitis crónica. Los defectos óseos se consideran difíciles de manejar, especialmente los defectos óseos segmentarios largos con longitudes de más de cinco centímetros, los cuales a menudo requieren tratamientos complejos, recursos de múltiples departamentos e intervenciones de varios expertos. De igual forma, aún se desconocen los resultados (Wang *et al.*, 2021).

Asimismo, la técnica de Masquelet corresponde a una osteogénesis inducida por una pseudomembrana. El tratamiento de los defectos óseos con la técnica de Masquelet incluye dos etapas; la primera consiste en el debridamiento completo, el mantenimiento de la estabilidad de los extremos de la fractura, la colocación de cemento óseo y el cierre de la herida sin tensión; la segunda, se lleva a cabo de seis a ocho semanas después, la membrana de inducción se corta y se implementa el injerto óseo después de retirar el cemento. El principal objetivo de la técnica Masquelet es inducir la pseudomembrana por las reacciones fisiológicas de cuerpo extraño que rodean el espaciador de polimetilmetacrilato. También, en la segunda etapa, el espaciador de polimetilmetacrilato se



reemplaza por los injertos óseos para estimular la unión ósea (Wang *et al.*, 2021). La técnica de Masquelet ha sido ampliamente aplicada y optimizada por numerosos investigadores desde el primer reporte de su uso; especialmente para pacientes con defectos óseos segmentarios largos y volumen insuficiente de hueso autógeno, o con riesgo de inducir complicaciones peligrosas en el área donante, que podrían causar más dolor a los pacientes (Wang *et al.*, 2021).

La tasa de consolidación en el grupo de un solo tiempo quirúrgico fue de un 84 % y en el de dos tiempos quirúrgicos de 85 %. El tiempo de consolidación fue significativamente mayor en el grupo de dos tiempos quirúrgicos, con un promedio de casi siete meses (Moghaddam *et al.*, 2015).

Luego, el manejo de las no uniones atróficas y de defectos óseos en ese grupo de estudio demostró que el seguir “el concepto diamante” resulta en un tratamiento eficaz en el tratamiento de no uniones atróficas y no uniones sépticas. El estado de la infección, la longitud del defecto, el número de cirugías previas y los resultados de las puntuaciones de riesgo, juegan un papel importante en el proceso de consolidación. En este sentido, el uso de clavos endomedulares de tibia con recubiertas de antibiótico puede proporcionar un beneficio terapéutico. Al usar el tratamiento de dos pasos, según Masquelet, se pueden salvar longitudes de defectos aún mayores y hay más seguridad, especialmente en infecciones de bajo grado. Por lo tanto, el tratamiento de dos pasos para las no uniones atróficas debe utilizarse con más frecuencia (Moghaddam *et al.*, 2015).

No obstante, las no uniones sépticas tienen dos problemas relacionados, una infección profunda en el hueso y la falla de la consolidación. Existen varias estrategias para el abordaje del problema, donde se trata la fractura y luego la infección de manera definitiva, como en el cambio de clavo intramedular, tratar la infección y luego la fractura como con la resección del segmento óseo y luego un transporte óseo o una técnica de Masquelet. En cuanto a esto, pueden ser las dos técnicas al mismo tiempo, como en el acortamiento agudo, o ninguna de las técnicas, como en la amputación (Simpson y Tsang, 2017).

Por ende, para decidir qué estrategia es mejor para un paciente determinado con una fractura tratada con un clavo intramedular que asocia no unión e infección, es importante determinar si la infección se puede suprimir y la curación de la fractura se reanuda con tratamientos coadyuvantes hasta que se produzca la consolidación. Si esto es posible, entonces un programa de tratamiento con una rehabilitación más corta se le puede ofrecer al paciente. Si esto no es posible, entonces será necesario la resección de la no unión (Simpson y Tsang, 2017).

De manera que, para las cuatro estrategias anteriores, la toma de muestras de tejido profundo y la administración de antibióticos sistémicos o locales guiados por los resultados del cultivo son rutinarios. Los principales factores que guían el tratamiento de las no unión infectadas, independientemente del anterior método de fijación, incluye debridación quirúrgica con resección de tejido necrótico y material extraño, manejo del espacio

muerto, estabilización de la fractura, cierre de heridas (directo o con reconstrucción de tejidos blandos) y reconstitución de la integridad esquelética. La controversia actual radica en la elección de modalidad de fijación para lograr la estabilidad ósea, la administración óptima de antibióticos locales y los métodos necesarios para reconstituir el defecto óseo (Simpson y Tsang, 2017).

En relación con esto, muchos métodos se describen en la literatura para el tratamiento de no uniones infectadas. Sin embargo, la concentración local alta de antibiótico y la estabilidad mecánica de un clavo intramedular impregnado de antibiótico ha demostrado ser costo y tiempo efectivo (Pradhan *et al.*, 2017).

Sin duda, entre las mayores ventajas del uso del clavo impregnado en cemento está la alta concentración local de antibiótico y escasos efectos sistémicos. El clavo promueve estabilidad mecánica y rellena el espacio muerto, además de tener un contacto íntimo con el canal medular y así prevenir los micromovimientos. También, brinda elusión y concentración de antibiótico para el control de la infección (Pradhan *et al.*, 2017).

En esta línea, se elaboró un estudio retrospectivo en veintiún pacientes consecutivos entre el 2013 y el 2016 en el Instituto Sancheti de Ortopedia y Rehabilitación en la India. Se recogieron los datos de pacientes con no uniones infectadas con una pérdida ósea de menos de cuatro centímetros que fueron tratados con clavos intramedulares con más de un año de seguimiento. A todos los pacientes se les hizo un seguimiento en promedio de veinte meses.

A todos los pacientes se les retiró el material de osteosíntesis previo y se realizó lavado del canal medular, rimado y colocación del clavo intramedular impregnado de antibiótico en una mezcla de vancomicina y gentamicina. El organismo más común fue el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. Luego, a las seis semanas se demostró control de la infección en diecinueve de los veintiún pacientes y al final del primer año todos los pacientes tuvieron control de la infección demostrado por radiología y controles de marcadores inflamatorios (Pradhan *et al.*, 2017).

La fijación externa se ha usado hasta en el manejo del 50 % de las no uniones de los huesos largos. Indicaciones generales para la fijación externa incluyen escenarios clínicos, como donde la corrección percutánea requiere alineación o estimulación mecánica del sitio de no unión, donde se necesita fijación en sitios periarticulares o se prevé una reconstrucción ósea o de tejidos blandos por etapas. Además, las indicaciones anatómicas específicas incluyen no uniones infectadas de tibia, húmero y hueso periarticular. Así pues, la fijación externa es una herramienta esencial en el tratamiento de las fracturas con no unión. Sin embargo, con mayor comprensión de los resultados asociados con el uso de fijación interna y externa, las indicaciones relativas han variado (Simpson *et al.*, 2019).

En las indicaciones generales del fijador externo se encuentran el tratamiento percutáneo, como cuando se necesita mínima lesión de tejidos blandos o cuando ya ha existido mucha lesión y se debe minimizar al controlar el micromovimiento y asegurar la irrigación sanguínea, para aumentación mecánica, como con la técnica Ilizarov, cuando son fracturas

complejas con demandas elevadas de fijación como con fragmentos periarticulares pequeños y de difícil control o cuando existe infección y no unión con montajes circulares, con lo cual se limita la adherencia de bacterias a la construcción de la osteosíntesis y se permite la curación de tejidos blandos si hay lesión extensa. De igual forma, la fijación externa en las no uniones permite manejar la inestabilidad, corregir la alineación y brindar el estímulo en el sitio de no unión, controlar fragmentos periarticulares y brindar el espacio para la reconstrucción ósea y de tejidos blandos asociados a muchas presentaciones de falla de la consolidación (Simpson *et al.*, 2019).

## **CONCLUSIONES**

El proceso biológico exacto que conduce a una no unión sigue siendo poco claro. Por lo tanto, es bien aceptado que cualquier intervención planificada para revertir este proceso debe ser oportuno y bien dirigido para restaurar deficiencias, tanto biológicas como mecánicas.

Al obtener una mejor comprensión de los mecanismos que conducen a una no unión, tanto clínicos como científicos, es posible apuntar a vías específicas de forma independiente, adaptando tratamientos según las necesidades individuales de cada paciente.

En cuanto a los factores de riesgo no hay datos claros sobre la asociación entre licor y fumado en la incidencia de no unión de huesos largos; sin embargo, existen estudios no concluyentes, así como revisiones, que demuestran retardo en la consolidación en pacientes fumadores. Es importante que esto se explique, a la vez que se den consejos para dejar de fumar, a pacientes que se someterán a cirugía en ortopedia. Preferiblemente, antes de la cirugía ortopédica electiva.

Los resultados de la aumentación con placa son tan buenos como cambiar el clavo intramedular para tratar una no unión diafisiaria de fémur o tibia ya establecidas, que

inicialmente se trataron con clavo intramedular. El injerto óseo alrededor del sitio de la fractura puede ser un complemento para que una unión ósea sea exitosa.

La evidencia empírica sobre la dinamización reversa se ha obtenido a partir de estudios que utilizan fijadores externos. La fijación externa tiene ventajas de simplicidad, accesibilidad y la posibilidad de quitar el fijador externo cuando ya el paciente puede apoyarse, la cual promueve la consolidación.

La no unión séptica representa una condición desafiante, porque existe la mala calidad ósea debido al proceso séptico y una importante discapacidad. En su mayoría son atróficas, presentando falla mecánica y deterioro biológico severo. En estos casos la brecha ósea y las malas condiciones tróficas generan que la cirugía de la restauración de la forma y la función sea aún más difícil.

## BIBLIOGRAFÍA

- Andrzejowski, P., & Giannoudis, P. V. (2019). The 'diamond concept' for long bone non-union management. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 20(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s10195-019-0528-0>
- Calcei, J. G. y Rodeo, S. A. (2019). Orthobiologics for Bone Healing. *Clinics in Sports Medicine*, 38(1), 79–95. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.005>
- Calori, G. M. (2017). Non-unions. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 14(2), 186. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.186>
- Elliott, D. S., Newman, K. J. H., Forward, D. P., Hahn, D. M., Ollivere, B., Kojima, K., Handley, R., Rossiter, N. D., Wixted, J. J., Smith, R. M. y Moran, C. G. (2016). A unified theory of bone healing and nonunion. *The Bone & Joint Journal*, 98-B (7), 884–891. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.98b7.36061>
- Frölke, J. P. M., & Patka, P. (2007). Definition and classification of fracture non-unions. *Injury*, 38, S19-S22. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(07\)80005-2](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(07)80005-2)
- Glatt, V., Bartnikowski, N., Quirk, N., Schuetz, M. y Evans, C. (2016). Reverse Dynamization. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 98(8), 677–687. <https://doi.org/10.2106/jbjs.15.01027>
- Glatt, V., Tepic, S. y Evans, C. (2016). Reverse Dynamization. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 24(7), e60-e61. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-16-00239>



- Jiang, L., Pan, Z. y Zheng, Q. (2014). Augmentation plating in hypertrophic non-union after nail fixation of femoral shaft fracture compared with exchange plating. *Chin Med J (Engl)*. 127 (16): 2900-5. PMID: 25131224.
- Lin, C. J., Chiang, C. C., Wu, P. K., Chen, C. F., Huang, C. K., Su, A. W., Chen, W. M., Liu, C. L. y Chen, T. H. (2012). Effectiveness of plate augmentation for femoral shaft nonunion after nailing. *Journal of the Chinese Medical Association*, 75 (8), 396–401. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.06.008>
- Medlock, G., Stevenson, I. M. y Johnstone, A.J. (2018). Uniting the un-united: should established non-unions of femoral shaft fractures initially treated with IM nails be treated by plate augmentation instead of exchange IM nailing? A systematic review. *Strat Traum Limb Recon* 13, 119–128. <https://doi.org/10.1007/s11751-018-0323-0>
- Mills, L., Tsang, J., Hopper, G., Keenan, G. y Simpson, A. H. R. W. (2016). The multifactorial aetiology of fracture nonunion and the importance of searching for latent infection. *Bone & Joint Research*, 5(10), 512–519. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.510.bjr-2016-0138>
- Moghaddam, A., Zietzschmann, S., Bruckner, T. y Schmidmaier, G. (2015). Treatment of atrophic tibia non-unions according to ‘diamond concept’: Results of one- and two-step treatment. *Injury*, 46, S39-S50. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(15\)30017-6](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(15)30017-6)

- Niikura, T., Yang Lee, S., Sakai, Y., Nishida, K., Kuroda, R. y Kurosaka, M. (2014). Causative factors of fracture nonunion: the proportions of mechanical, biological, patient-dependent, and patient-independent factors. *Journal of Orthopaedic Science*, 19(1), 120–124. <https://doi.org/10.1007/s00776-013-0472-4>
- Padilla-Eguiluz, N. G. y Gómez-Barrena, E. (2021). Epidemiology of long bone non-unions in Spain. *Injury*. Published. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.02.053>
- Panteli, M., Pountos, I., Jones, E. y Giannoudis, P. V. (2015). Biological and molecular profile of fracture non-union tissue: current insights. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 19(4), 685-713. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12532>
- Pearson, R. G., Clement, R. G. E., Edwards, K. L. y Scammell, B. E. (2016). Do smokers have greater risk of delayed and non-union after fracture, osteotomy and arthrodesis? A systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*, 6(11), e010303. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010303>
- Pradhan, C., Patil, A., Puram, C., Attarde, D., Sancheti, P. y Shyam, A. (2017). Can antibiotic impregnated cement nail achieve both infection control and bony union in infected diaphyseal femoral non-unions? *Injury*, 48, S66-S71. [https://doi.org/10.1016/s0020-1383\(17\)30497-7](https://doi.org/10.1016/s0020-1383(17)30497-7)
- Schmidmaier, G. y Moghaddam, A. (2015). Pseudarthrosen langer Röhrenknochen. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 153(06), 659-676. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558259>

- Simpson, A. H. R. W., Robiati, L., Jalal, M. M. K. y Tsang, S. T. J. (2019). Non-union: Indications for external fixation. *Injury*, 50, S73-S78. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.03.053>
- Simpson, A. H. y Tsang, J. S. (2017). Current treatment of infected non-union after intramedullary nailing. *Injury*, 48, S82-S90. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.04.026>
- SK, S. (2019). Fracture Non-Union: A Review of Clinical Challenges and Future Research Needs. *Malaysian Orthopaedic Journal*, 13(2), 1-10. <https://doi.org/10.5704/moj.1907.001>
- Tall, M. (2018). Treatment of aseptic tibial shaft non-union without bone defect. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 104(1), S63-S69. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.05.028>
- Wang, P., Wu, Y., Rui, Y., Wang, J., Liu, J. y Ma, Y. (2021). Masquelet technique for reconstructing bone defects in open lower limb fracture: Analysis of the relationship between bone defect and bone graft. *Injury*, 52(4), 988–995. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2020.12.009>
- Xu, B., Chen, L. y Lee, J. H. (2020). Smoking and alcohol drinking and risk of non-union or delayed union after fractures. *Medicine*, 99(5), e18744. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018744>